

洁净环境监测和风险控制

王彩琴 2019-07-19



演讲者介绍



王彩琴 (Chris Wang)

亚太区GMP专家、亚太区制药行业经理

10多年制药行业环境监测合规解决方案和咨询，专注于环境监测，风险评估和工艺优化。





01

洁净室分级和监测法规

02

环境监测的风险控制

01



洁净室分级和监测 法规



- 中国《药品生产质量管理规范（2010修订）》
附录1：无菌药品 2010年发布
 - 新版ISO 14644-1/2洁净室分级及环境监测，2015、2016年发布
- 欧盟GMP：“Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products” 附录一，无菌药品生产 2009年3月发布
 - 新版欧盟GMP 附录一 草案，2017年12月发布
- 美国FDA行业指南，无菌工艺生产的无无菌药品 2004年9月发布
 - 新版ISO 14644-1/2洁净室分级及环境监测，2015、2016年发布



- GMP指导方针(包括欧盟,美国及中国)要求洁净室需要经过“分级”并且需要“监测”
 - 分级 (Classification): 证明这个洁净室符合ISO标准 (ISO 14644-1)
 - 监测 (Monitoring): 持续证明洁净室没有从“正常”状况下偏离



- **洁净室分级:**

验证洁净室（或洁净区）符合一个ISO 14644-1标准所定义的等级

- 每六个月到1年需做一次（ISO 14644-2要求）
- 特定流程.....
 - 定义采样点的数量（面积开平方）
 - 定义采样点位置（距离高度等）
 - 每个采样点的空气采样体积
- 确认一个洁净室可以用做特定的生产功能



- 采样位置数量
 - 采用表格对照确定采样位置数量，替代原版本点数等于面积开根号的方式
 - 对于所有大于6平米的房间，新表格与原版本相比增加了采样位置的数量
 - 小于1000平米的洁净室，使用表格直接查询
 - 大于1000平米的洁净室，可使用以下公式

$$N_L = 27 \times \left(\frac{A \text{ m}^2}{1000} \right)$$

Area of zone [m2]	ISO 14644-1:1999	ISO 14644-1:2015
2	2	1
4	2	2
6	3	3
8	3	4
10	4	5
24	5	6
28	6	7
32	6	8
36	6	9
52	8	10
56	8	11
64	8	12
68	9	13
72	9	14
76	9	15
104	11	16
108	11	17
116	11	18
148	13	19
156	13	20
192	14	21
232	16	22
276	17	23
352	19	24
436	21	25
636	24	26
1000	32	27
>1000	n/a	See Formula A. 1

•洁净度级别	•悬浮粒子最大允许数/立方米			
	•静态		•动态 ⁽³⁾	
	•≥0.5μm	•≥5.0μm ⁽²⁾	•≥0.5μm	•≥5.0μm
•A级 ⁽¹⁾	•3520	•20	•3520	•20
•B级	•3520	•29	•352000	•2900
•C级	•352000	•2900	•3520000	•29000
•D级	•3520000	•29000	•不作规定	•不作规定

注：

(1) 为确认A级洁净区的级别，每个采样点的采样量不得少于1立方米。A级洁净区空气悬浮粒子的级别为ISO 4.8，以≥5.0μm的悬浮粒子为限度标准。B级洁净区（静态）的空气悬浮粒子的级别为ISO 5，同时包括表中两种粒径的悬浮粒子。对于C级洁净区（静态和动态）而言，空气悬浮粒子的级别分别为ISO 7和ISO 8。对于D级洁净区（静态）空气悬浮粒子的级别为ISO 8。**测试方法可参照ISO14644-1。**

(2) 在确认级别时，**应当使用采样管较短**的便携式尘埃粒子计数器，避免≥5.0μm悬浮粒子在远程采样系统的长采样管中沉降。在单向流系统中，应当采用**等动力学的取样头**。

(3) 动态测试可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行，证明达到动态的洁净度级别，但培养基模拟灌装试验要求在“**最差状况**”下进行动态测试。



Annex 1 2008 Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 μm				
Grade	At Rest		In Operation	
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 μm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Not defined	Not defined

Annex 1 2017 Draft Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 μm			
Grade	At rest equal to or greater than 0.5 μm per m^3	In operation equal to or greater than 0.5 μm per m^3	ISO classification in operation/at rest
A	3520	3520	5/5
B	3520	352000	5/7
C	352000	3520000	7/8
D	3520000	Not defined	8





- 日常监测与洁净室分级不同
 - 监测频率不同
 - 监测目的不同
 - 监测方法（流速）可能不同
 - 监测仪器可能不同



Table 5: Recommended limits for airborne particle concentration for the monitoring of non-viable contamination

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

- * 以上表格为推荐的非活性粒子污染监测的最大浓度限值
- * 预警限应当基于历史数据和环境确效的结果研究
- * 动态确效得到的结果不能作为动态监测的标准，应当基于历史数据回顾

洁净区微生物监测的动态标准^(a)如下：

级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu /4 小时 ⁽²⁾	表面微生物	
			接触碟 (φ55mm) cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

注：

- (1) 表中各数值均为平均值。
- (2) 单个沉降碟的暴露时间可以少于4小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。



Table 6: Recommended maximum limits for microbial contamination

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate	Glove print 5 fingers on both hands cfu/ glove
A ^(b)	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- * 以上表格为推荐的活性粒子污染监测的最大浓度限值
- * 沉降碟可能暴露少于4小时，如果小于4小时，也应当适用上述限度。沉降碟应当覆盖整个关键操作，并在4小时后更换。
- * A级区应当回收到0个CFU;任何1个或者更多应当进行调查。

TABLE 1- Air Classifications^a

Clean Area Classification (0.5 μm particles/ ft^3)	ISO Designation ^b	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ particles/ m^3	Microbiological Active Air Action Levels ^c (cfu/ m^3)	Microbiological Settling Plates Action Levels ^{c,d} (diam. 90mm; cfu/4 hours)
100	5	3,520	1 ^e	1 ^e
1000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

a- All classifications based on data measured in the vicinity of exposed materials/articles during periods of activity.

b- ISO 14644-1 designations provide uniform particle concentration values for cleanrooms in multiple industries. An ISO 5 particle concentration is equal to Class 100 and approximately equals EU Grade A.

c- Values represent recommended levels of environmental quality. You may find it appropriate to establish alternate microbiological action levels due to the nature of the operation or method of analysis.

d- The additional use of settling plates is optional.

e- Samples from Class 100 (ISO 5) environments should normally yield no microbiological contaminants.



- 制药行业应当完全符合ISO 14698微生物污染控制的要求。

- 在低生物负载环境，必须关注：
 - Physical efficiency = 物理采集效率
 - Biological Efficiency = 生物采集效率

- 法规描述了洁净室理想的设备条件
 - 数据可靠，容易发现假阳性数据
 - 高的生物采样效率
 - 采样效率数据经过验证
 - 对环境没有不利影响
 - 容易消毒（不容易撞击变形）
 - 减少人员干预意味着减少污染

02



环境监测的 风险控制



This Annex provides general guidance that should be used for all sterile medicinal products and sterile active substances, via adaptation, using the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that *microbial, particulate and pyrogen contamination associated with microbes is prevented in the final product.*

附录提供了指南，对所有无菌药物产品和无菌活性物质的生产，应当使用质量风险管理（QRM）的原则，确保防止最后药品中存在微生物，粒子和与微生物相关的热原体污染。

- 强调质量风险管理原则
 - 欧盟药品局和美国FDA正式采纳了ICH Q8 – ICH Q9 – ICH 10 的要求



9.5 Routine monitoring for clean rooms, clean air devices and personnel should be performed “in operation” throughout all critical stages, including equipment set up. The locations, frequency, volume and duration of monitoring should be determined based on the risk assessment and the results obtained during the qualification.

日常监测的监测位置，频率，采样量和持续时间应当取决于风险评估和确效数据。



Case 1#: Active Air Sampling in Grade A



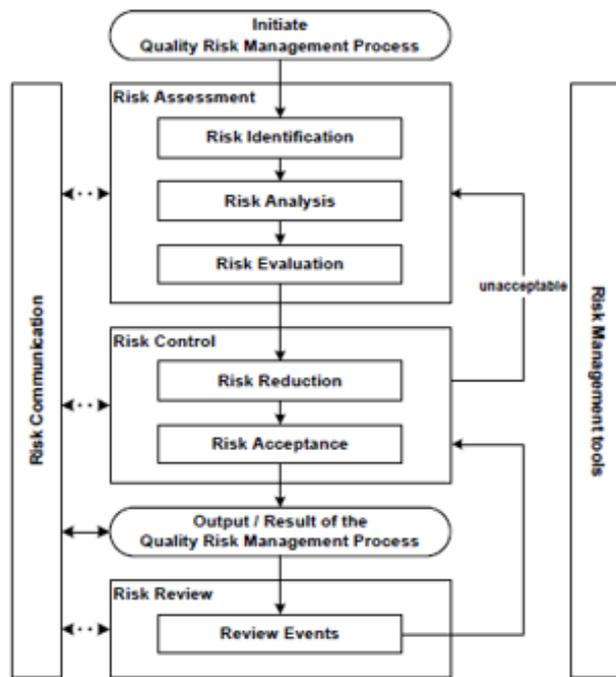
Case 2#: Settle Plate in Grade A

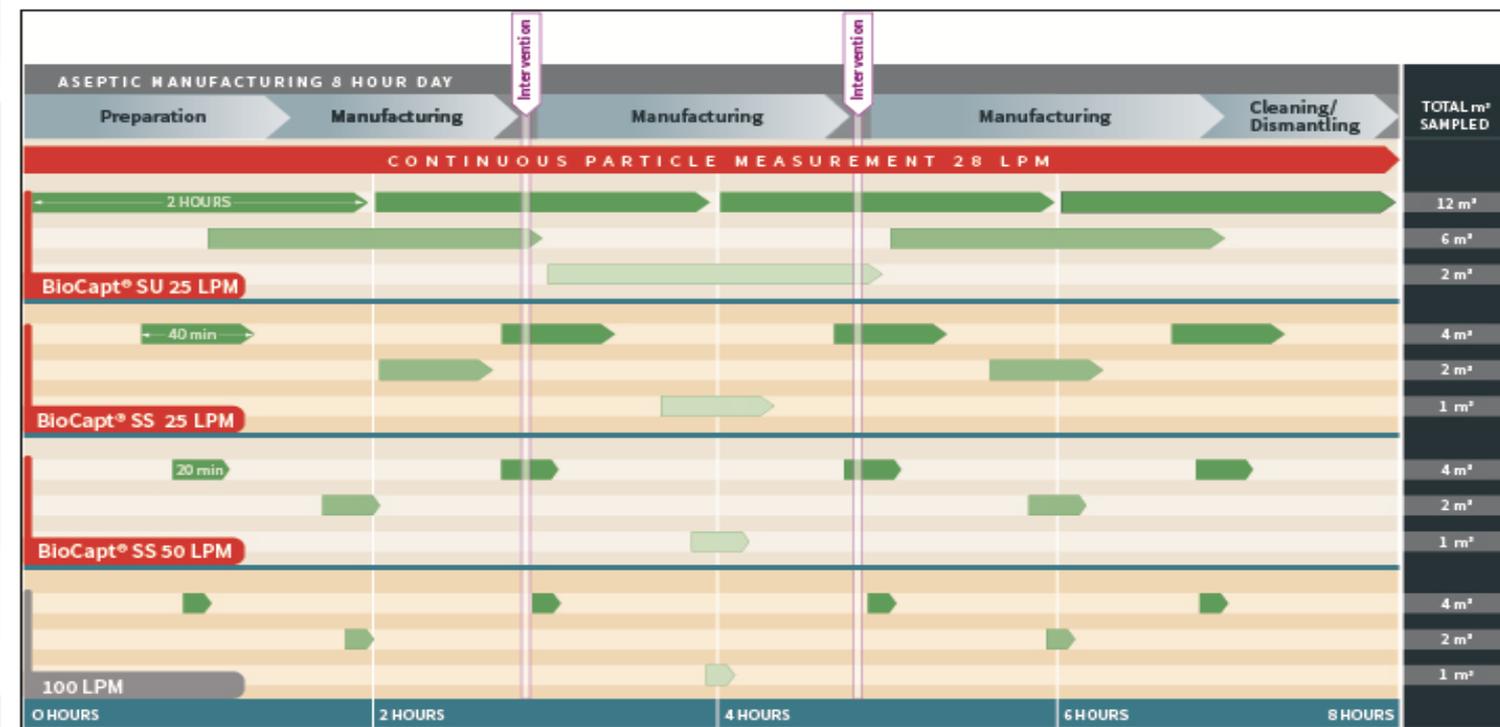




- 原则：PDA TR44
 - 无菌生产的质量风险管理
- 风险模型：
 - FMEA (失效和影响分析)

灌装线微生物跨线采样 风险评估		灌装线微生物跨线采样 风险控制	
严重性	高-10	风险减轻	移至外侧
可能性	高-8	严重性	低-1
可检测性	低-9	可能性	低-1
风险系数	720	可检测性	高-1
风险评价	高	风险系数	低-1
		风险接受	Yes
		控制结论	调整点位/SOP
		风险回顾	半年度回顾







- 无菌生产环境 A、B 级 — 复杂的连续监测方案 — 在线监测系统（FMS）

9.15 The grade A zone should be monitored continuously and with a suitable sample size (at least 28 litres (a cubic foot) per minute) so that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.
- 非无菌生产环境 C、D 级 — 简单的阶段性监测方案 — 外部数据收集软件+便携式粒子计数器（或者便携式浮游菌采样器）

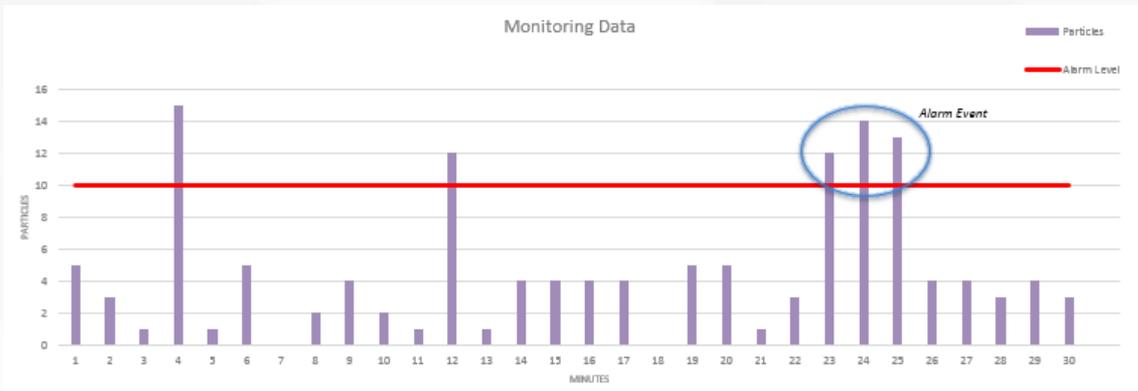


A,B级

C,D级



- 警戒限和行动限的设定：
 - 历史数据回顾（除了新项目初次设置）





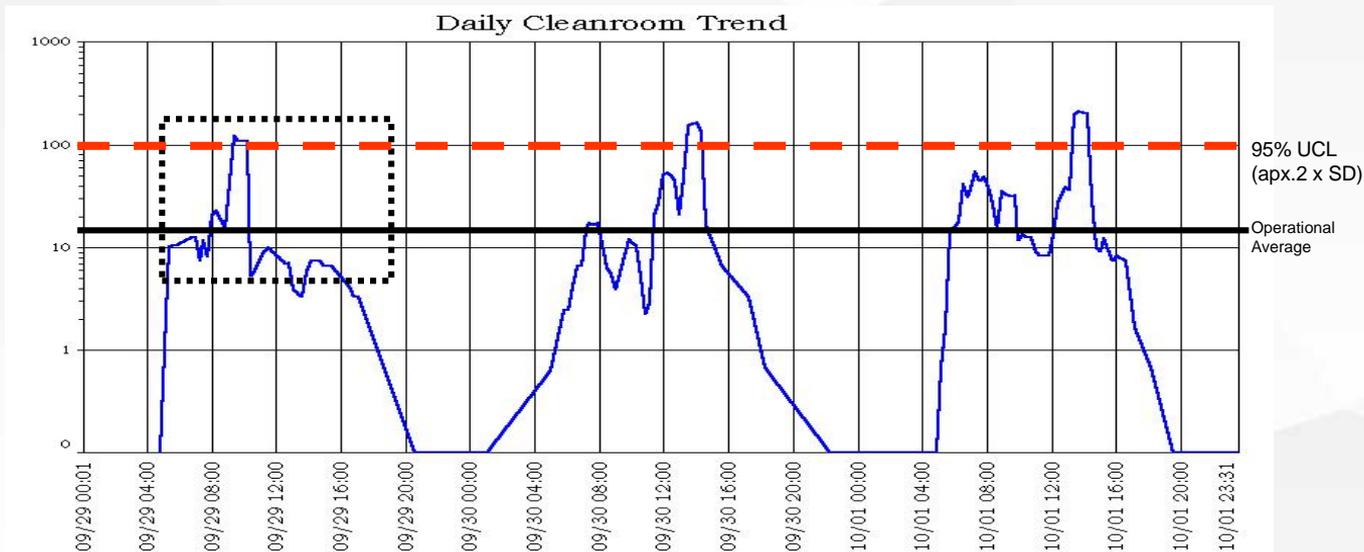
- 粒子监测的立方米报警如何确定
 - 滚动法Rolling = 连续运行过去36分钟的每立方英尺（即每分钟）空气样本数据
 - 重设法Reset = 累计计算每最后36分钟的空气样本数据，结束后重新开始累计
 - 标准化法CF x 35 = 将每立方英尺（即每分钟）数据标准化为每立方米

什么情况下用？

Cubic Meter Alarms	Cubic Meter Type	Predictive	Interval	Number
<input checked="" type="checkbox"/>	Reset	<input type="checkbox"/>	1	1
<input checked="" type="checkbox"/>	Rolling	<input type="checkbox"/>	1	1
<input type="checkbox"/>	Reset	<input type="checkbox"/>	1	1
<input type="checkbox"/>	CF x 35	<input type="checkbox"/>	3	2
<input checked="" type="checkbox"/>	Reset	<input type="checkbox"/>	1	1
<input checked="" type="checkbox"/>	Rolling	<input type="checkbox"/>	1	1
<input checked="" type="checkbox"/>	Rolling	<input type="checkbox"/>	1	1
<input type="checkbox"/>	Reset	<input type="checkbox"/>	1	1
<input type="checkbox"/>	Reset	<input type="checkbox"/>	1	1

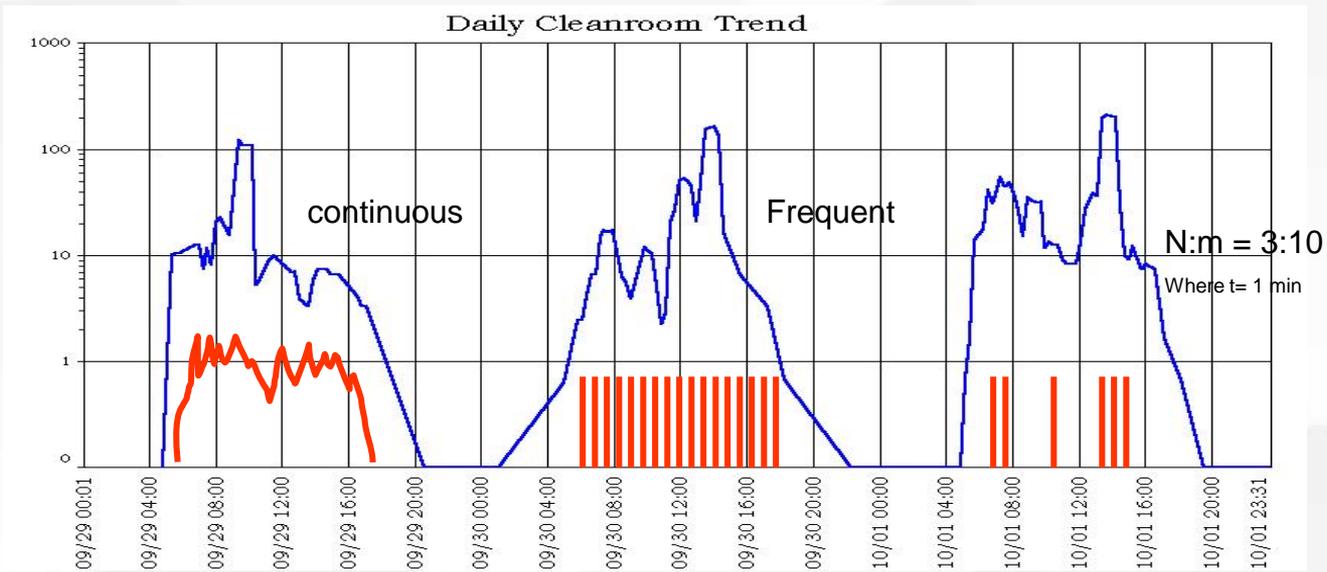


粒子监测限度设置 (0.5微米)





粒子监测限度设置 (5.0微米)





微生物监测警戒限和行动限

- Grade A: invariably 0 cfu A级永远为0cfu
- Surrounding room: set statistically using historical data
周边房间：使用历史数据进行统计设定
- For each sample type and technique (evaluate settle plates separately to active-air) 适用任何采样类型和技术（分别评估沉降碟和主动采样）
- Calculated level must not exceed guidance value 任何计算结果不能超过指南数值



- 建立良好的标准操作流程SOP
 - 阶段性日常开机流程
 - 阶段性日常清洁计划
 - 阶段性日常数据分析/备份计划
 - 阶段性日常系统维护保养计划
- 建立生命周期管理，确保数据的可靠性
 - 依据ISO 21501-4, 传感器和流量设备每年校准一次
 - 真空管路和通讯线路定期检查（每个月）
 - 真空泵及时更换石墨片,滤芯等
 - 系统数据的定期备份（每天或每周）
 - 传感器定期维护保养（每天零计数）
 - 其他特定现场的维护措施，如UPS等
 - 可能是采样盖未打开、真空度故障、异物阻塞、管路弯折漏气，或者设备故障



浮游菌监测的常见问题

- 灌装时频繁的人为换皿等操作带来的风险
 - 容易造成“假性”微生物OOS问题
- 在批次生产时仅监测微生物10分钟，采样1立方米
 - 采样时间太短，数据没有代表性
- 采样器内部的尾气未经过滤直接排放关键环境
 - 造成关键生产环境的污染



- 数据完整性的挑战
 - 在洁净室打印数据在热敏打印纸上
 - 热敏打印纸数据在1年以内消失
 - 人工复印热敏打印纸数据，1年后无法追述源数据
 - 粒子计数器数据保存量有限
 - 从粒子计数器上导出数据到电脑全过程的可修改性风险
 - 人工输入数据到Excel进行数据分析的操作错误
 - 大量耗费人工数据数据
 - 数据趋势分析和数据回顾的需求
- 合规化解决方案
 - 可选一：粒子计数器+外部数据分析软件
 - 可选二：粒子计数器+LIMS 数据分析平台



微生物监测的数据分析

- 微生物监测数据分析目的：
 - 跟踪环境趋势变化及进行微生物控制
 - 对于某一类高风险微生物的超标，进行预警。
 - 对于频繁发现的微生物进行季度或者年度的对比，找到规律性
 - 对于GMP, FDA或者其他检查过程中被要求提供的数据进行快速分析
 - 对微生物数据进行趋势分析，分析得到合适的限度
 - 根源及模式分析，到达快速追踪污染源的目的

只有根据环境监测数据结果，不断优化生产工艺，才能确保最终的无菌保障

感谢聆听

Professional make different

王彩琴

3197068908@qq.com

18501787311